



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

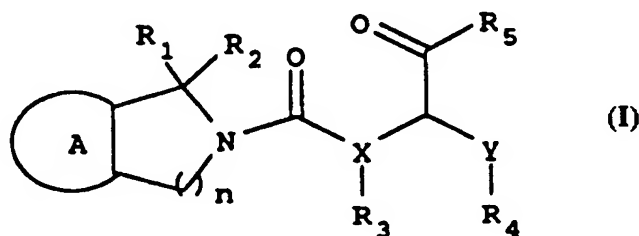
(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 495/04, A61K 31/415</b>		(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/34870</b>
<b>A1</b>		(43) Date de publication internationale: 7 novembre 1996 (07.11.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00555 (22) Date de dépôt international: 12 avril 1996 (12.04.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/05260                      3 mai 1995 (03.05.95)                      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHÉLABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BEDOYA ZURITA, Manuel [ES/ES]; Pintor Murillo, 13-3 <sup>a</sup> A, E-281100 Alcobendas (ES). DIAZ MARTIN, Juan Antonio [ES/ES]; Calle Colombia, 30 5 <sup>a</sup> Izda, E-28016 Madrid (ES). DEL SOL MORENO, Gregorio [ES/ES]; Candido Mateos, 18, Portal 1, escalera 1, 6 <sup>a</sup> A, E-28035 Madrid (ES). MARTIN ESCUDERO PEREZ, Ulpiano [ES/ES]; Alburquerque, 15-6 <sup>D</sup> , E-28010 Madrid (ES). JIMENEZ BARGUENO, Maria Dolores [ES/ES]; Paseo de la Chopera, 102-4 <sup>B</sup> , E-28100 Alcobendas (ES). ROMANACH FERRER, Magali [ES/ES]; Vesubiana, 22, Getafe-Sector 3, E-28905 Madrid (ES). (74) Mandataire: CAEN, Thierry; Synthélabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR).		(81) Etats désignés: AL, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, TR, UA, US, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: AZACYCLOALCANE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THEIR APPLICATIONS IN THERAPY

(54) Titre: DERIVES D'AZACYCLOALCANES, LEUR PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE

## (57) Abstract

Azacycloalcane derivatives having general formula (I) wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> represent a hydrogen atom, an alkyl group or a phenyl group, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form together an oxo group, R<sub>3</sub> is a hydrogen atom or an alkyl group, or R<sub>3</sub> forms a methylene group, R<sub>4</sub> is an aromatic group or, when R<sub>3</sub> forms a methylene group, R<sub>4</sub> is a phenylene group of which a carbon atom is bound to Y and another carbon atom adjacent to the former carbon atom is bound to said methylene group, R<sub>5</sub> is either a group OR<sub>7</sub> where R<sub>7</sub> is a hydrogen atom or a benzyl group, or a group N<sub>4</sub>-methyl-piperazinyl, or else a group NHR<sub>8</sub> wherein R<sub>8</sub> is a hydroxyl, pyridinylmethyl or phenylmethyl group, A is an optionally substituted aromatic cycle, n is 1 or 2, X is CH, O or N, and Y is CH<sub>2</sub>, O or S, their preparation process and their applications in therapy.



## (57) Abrégé

Dérivés d'azacycloalcane de formule générale (I) dans laquelle: R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe phényle, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble, forment un groupe oxo, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou bien R<sub>3</sub> forme un groupe méthylène, R<sub>4</sub> représente un groupe aromatique, ou, quand R<sub>3</sub> forme un groupe méthylène, R<sub>4</sub> représente un groupe phényle dont un atome de carbone est lié à Y et un autre atome de carbone, adjacent au précédent, est lié audit groupe méthylène, R<sub>5</sub> est soit un groupe OR<sub>7</sub>, où R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe benzyle, soit un groupe N<sub>4</sub>-méthyl-pipérazinyle, soit encore un groupe NHR<sub>8</sub> où R<sub>8</sub> est un groupe hydroxyle, pyridinylméthyle ou phénylméthyle, A est un cycle aromatique, éventuellement substitué, n est égal à 1 ou 2, X est CH, O ou N, et Y est CH<sub>2</sub>, O ou S, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

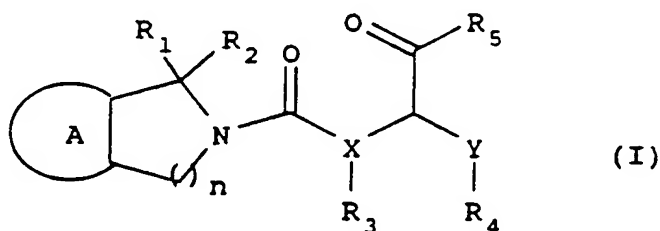
AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DÉRIVÉS D'AZACYCLOALCANES, LEUR PRÉPARATION ET LEURS  
APPLICATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés

d'azacycloalcanes, leur préparation et leurs applications en  
thérapeutique, notamment dans le traitement du diabète, de  
l'obésité et de l'hyperglycémie.

Les dérivés d'azacycloalcanes de l'invention répondent à la  
formule générale (I)



dans laquelle:

\* R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un  
atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire, ramifié ou  
cyclique, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un groupe  
phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle, linéaire  
ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, par un ou  
deux atomes d'halogène ou par un groupe COOR<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> étant un  
atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié,  
comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,  
ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble, forment un groupe oxo,

\* R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,  
linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,

ou bien  $R_3$  forme un groupe méthylène,

\*  $R_4$  représente un groupe aromatique choisi parmi un groupe phényle, naphtyle ou pyridinyle, éventuellement substitué par  
5 un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, par un ou deux atomes d'halogène, par un groupe nitro, ou par un groupe  $\text{COOR}_6$ ,  $R_6$  étant tel que défini ci-dessus,  
ou, quand  $R_3$  forme un groupe méthylène, alors  $R_4$  représente un  
10 groupe phénylène dont un atome de carbone est lié à Y et un autre atome de carbone, adjacent au précédent, est lié audit groupe méthylène,

\*  $R_5$  est soit un groupe  $\text{OR}_7$ , où  $R_7$  est un atome d'hydrogène ou  
15 un groupe benzyle, soit un groupe  $N_4$ -méthyl-pipérazinyle, soit encore un groupe  $\text{NHR}_8$  où  $R_8$  est un groupe hydroxyle, pyridinylméthyle ou phénylméthyle,

\* n est égal à 1 ou 2,  
20

\* A est un cycle aromatique, éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène, un ou deux groupes alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, par un groupe nitro, par un groupe  $\text{COOR}_6$ ,  $R_6$  étant tel que défini ci-dessus,  
25 par un ou deux groupes alkoxy, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe méthylènedioxy,

\* X est CH, O ou N, et

30 \* Y est  $\text{CH}_2$ , O ou S.

Les composés de formule (I) forment avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables des sels qui font partie de l'invention. Selon la présente invention, les sels préférés  
35 sont les sels de sodium et de calcium, qui sont tels que  $R_7$  représente un atome de sodium ou de calcium.

Les composés de formule (I) comportent un atome de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme

d'énantiomères. Ces énantiomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, les termes ci-après ont les significations suivantes:

\* un groupe oxo représente un groupe =O.

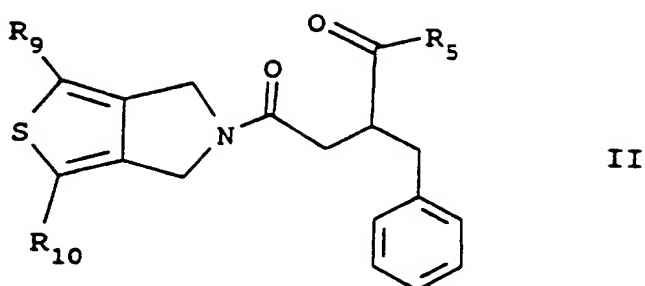
\* un groupe aromatique consiste en un cycle insaturé comprenant de 3 à 14 atomes de carbone, ainsi, qu'éventuellement, un hétéroatome choisi dans le groupe constitué par le soufre, l'oxygène et l'azote, ledit cycle présentant un nombre maximum d'insaturations, compte tenu de ses éventuels substituants.

Par ailleurs, on peut noter que lorsque n est égal à 1 ou 2, cela signifie que le nombre d'atomes de carbone compris dans la parenthèse est égal à 1 ou 2. Lorsque n est égal à 1, le dérivé azacycloalcane selon l'invention est un dérivé dihydro-1H-pyrrole. Quand n est égal à 2, le dérivé azacycloalcane selon l'invention est un dérivé tétrahydropyridine.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, A est choisi dans le groupe constitué par le thiophène, le benzène, le furanne et le naphthalène, ces groupes aromatiques étant ou non substitué comme indiqué plus haut.

Selon un autre aspect avantageux de l'invention, n est égal à 1 et R<sub>5</sub> est un groupe hydroxyle. Par ailleurs, R<sub>4</sub> est de préférence un groupe phényle non substitué.

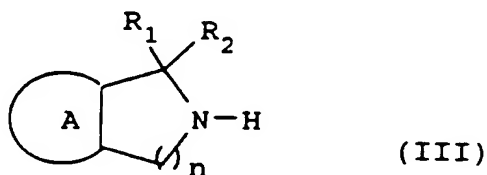
A titre de sous-groupe de composés selon l'invention, on peut notamment citer celui constitué par les dérivés de l'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque de formule II



10

dans laquelle  $R_5$  est tel que défini pour la formule (I) et  $R_9$  et  $R_{10}$ , identiques ou différents, représentent un atome  
 15 d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.  
 Les énantiomères purs, les mélanges d'énantiomères, y compris les mélanges racémiques, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (II), font partie de  
 20 l'invention.

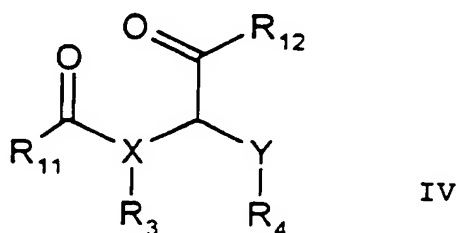
Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le  
 procédé représenté dans le schéma 1 en Annexe 1. Selon ce  
 25 procédé, on fait réagir un composé de formule (III)



30

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , A et n sont définis comme dans la formule (I), avec un composé de formule générale (IV)

35



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ , X et Y sont définis comme dans la formule (I),  $R_{11}$  représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle et  $R_{12}$  est un groupe alkoxy comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, ou un groupe phénylalkoxy, dont la partie alkoxy comprend de 1 à 4 atomes de carbone, tel le groupe benzyloxy.

On peut réaliser cette réaction dans un solvant tel que le dichlorométhane, en présence de triéthylamine et /ou d'un agent activateur de la fonction acide comme le chloroformiate d'isobutyle ou le carbonyldiimidazole (CDI). On prépare ainsi des composés de formule (Ia) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{12}$ , A, n, X et Y ont les significations mentionnées plus haut. Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_5$  est un groupe benzyloxy peuvent ainsi être directement obtenus en choisissant  $R_{12}$  comme étant un groupe benzyloxy.

Les composés de l'invention de formule (Ib), pour lesquels  $R_5$  est un groupe hydroxyle, peuvent être obtenus par hydrogènolyse ou hydrolyse des composés de formule (Ia), au moyen par exemple de soude ou d'acide chlorhydrique.

Les composés de l'invention de formule (I) où  $R_5$  est soit un groupe  $N_4$ -méthyl-pipérazinyle, soit un groupe  $NHR_8$  où  $R_8$  est un groupe hydroxyle, pyridinylméthyle ou phénylméthyle, peuvent être préparés en faisant réagir les composés de formule (Ia) avec une amine de formule HZ dans laquelle Z représente un groupe  $N_4$ -méthyl-pipérazinyle ou un groupe  $NHR_8$  tel que défini précédemment, en présence de carbonyldiimidazole.

Les composés de formule (III) peuvent être préparés selon des procédés bien connus de l'homme du métier, notamment selon les procédés décrits dans la demande de brevet français n° 93 07538, ou selon des procédés décrits dans la littérature, comme par exemple dans Tetrahedron Letters, 36, 5877-5880 (1995).

Plus particulièrement, les composés de formule (III), dans lesquels A est un groupe benzène éventuellement substitué, n

est égal à 1,  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène, peuvent notamment être préparés selon les deux procédés représentés dans les schémas 2 et 3 de l'Annexe 2.

5 Selon le procédé du schéma 2, on fait réagir un composé de formule (V), dans laquelle  $R_{13}$  représente un atome d'halogène, un groupe  $\text{NO}_2$ , alkyle linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, avec de l'urée pour préparer un composé imide de formule (VI) où  $R_{13}$  a la signification indiquée ci-  
10 dessus. On réduit alors la fonction imide du composé de formule (VI) à l'aide du borohydrure de sodium, en présence de trifluoroéthérate de bore, pour obtenir les composés de formule (IIIa) où  $R_{13}$  a la signification indiquée ci-dessus.

15 Selon le schéma 3, on fait réagir successivement un composé de formule (VII), dans laquelle  $R_{14}$  représente un atome d'halogène, avec une base forte telle le n-butyllithium dans un solvant comme le tétrahydrofurane, puis avec du N,N-  
20 diméthylformamide, puis avec du borohydrure de sodium, puis enfin, avec de l'acide chlorhydrique pour obtenir un composé de formule (VIII). Celui-ci est soumis à l'action de l'hydrure de sodium, puis à celle du tertibutylate de potassium en présence d'eau pour obtenir les composés de formule (IIb) où  $R_{14}$  représente un atome d'halogène.

25 Les composés de formule (IV) peuvent être préparés selon des procédés décrits dans la littérature, comme par exemple dans J. Am. Chem. Soc., 90, 3495-3502 (1968) ou dans J. Med. Chem., 36, 2788-2797 (1993).

30 Les exemples suivants illustrent l'invention.  
Les analyses confirment la structure des composés.

35 Exemple 1. Acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -(R,S)-(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque.

1.1.- Furanne-3,4-diméthanol.



A 95 ml (95 mmoles) d'une solution 1 M d'hydruure de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofuranne, on ajoute à 0°C, une solution de 7,2 g (39 mmoles) de furanne-3,4-dicarboxylate de diéthyle dans 95 ml de tétrahydrofuranne. On agite à  
5 température ambiante pendant 16 h puis on ajoute à 0°C, 3,8 ml d'eau et 3,8 ml d'une solution de soude à 15%. Le précipité formé est filtré, lavé avec trois fois 100 ml de tétrahydrofuranne, puis les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur du sulfate de sodium,  
10 filtrées et évaporées à siccité. On obtient 4,26 g d'un produit huileux. Rendement 85%.

#### 1.2.- 3,4-Bis(chlorométhyl)furanne.

15

A une solution de 5,3 g (41,36 mmoles) de furanne-3,4-diméthanol dans 30 ml de chloroforme, on ajoute à 0°C, une solution de 7,5 ml (105,3 mmoles) de chlorure de thionyle dans 30 ml de chloroforme. On agite pendant 2 h à température  
20 ambiante puis le mélange est versé dans 100 ml d'eau glacée. La phase organique est décantée, lavée avec deux fois 50 ml d'eau froide, séchée sur du sulfate de sodium puis évaporée à sec. On obtient 3,97 g d'un produit huileux. Rendement 58%.

25

#### 1.3.- 5-Benzoyl-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole.

A une solution de 0,75 g (6 mmoles) de benzamide dans 20 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute à 0°C, 0,72 g (18 mmoles)  
30 d'une dispersion d'hydruure de sodium dans de l'huile; on agite à température ambiante pendant 90 min., puis on ajoute une solution de 1 g (6 mmoles) de 3,4-bis(chlorométhyl)furanne dans 20 ml de N,N-diméthylformamide. On agite pendant 2,5 h, on refroidit à 0°C, on ajoute 50 ml d'eau et l'on extrait avec  
35 trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle; les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur du sulfate de sodium puis évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide du mélange éluant acétate d'éthyle/hexanne 1/4. On obtient 0,42 g d'un solide

blanc. Rendement 32%.

Point de fusion : 84,5-85,5°C.

1.4.- 5,6-Dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole.

- 5 A une solution de 2,7 g (12,6 mmoles) de 5-benzoyl-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 30 ml (67,5 mmoles) d'une solution aqueuse 2,5 M d'hydroxyde de sodium. Le mélange est agité au reflux pendant 6,5 h; on distille l'éthanol puis on extrait avec trois fois 30 ml de  
10 diclorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur du sulfate de sodium et évaporées à siccité. On obtient 1,25 g d'un produit huileux qui est utilisé tel quel pour la réaction suivante.

15

1.5.-  $\gamma$ -Oxo- $\alpha$ (R,S)-(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole-5-butanoate de phénylméthyle.

- A une solution de 2,5 g (8,3 mmoles) de 3-carboxy-2(R,S)-(phénylméthyl)-1-propanoate de phénylméthyle dans 40 ml de  
20 tétrahydrofuranne on ajoute à 0°C, 1,48 g (9 mmoles) de carbonyldiimidazole; on agite pendant 90 min. à température ambiante puis on ajoute une solution de 1 g (9 mmoles) de 5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole dans 40 ml de tétrahydrofuranne;  
25 après 2 h on verse le mélange dans de l'eau glacée et l'on agite durant 30 min.. On filtre le précipité formé, on le lave avec deux fois 20 ml d'eau et on le sèche sous vide. On obtient 2,85 g d'un solide blanc. Rendement 88%.

Point de fusion : 101-102°C.

30

1.6.- Acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (R,S)-(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque.

- 35 A une solution de 1 g (2,56 mmoles) de  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (R,S)-(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole-5-butanoate de phénylméthyle dans 10 ml de tétrahydrofuranne on ajoute 10 ml d'éthanol, puis, à 0°C, une solution de 0,308 g (7,7 mmoles) d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau. On agite le mélange

pendant 2 h à 0°C, puis pendant 2 h à température ambiante. On concentre la solution obtenue, on ajoute 30 ml d'eau et l'on lave avec deux fois 35 ml d'ether diéthylique. On refroidit la phase aqueuse, puis on ajoute une solution 2 M d'acide

5 chlorhydrique jusqu'à pH 2. On filtre le précipité formé, on le lave avec deux fois 20 ml d'eau et on le sèche sous vide. On obtient 0,47 g d'un solide blanc. Rendement 61%.

Point de fusion : 135-137°C.

10

Exemple 2. Acide 5-fluoro- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

2.1.- N-[(4-Fluoro-2-formylphényl)méthyl]-2,2-  
15 diméthylpropanamide.

A une solution de 5 g (23,9 mmoles) de N-[(4-fluorophényl)méthyl]-2,2-diméthylpropanamide dans 60 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à -78°C, 22,9 ml (57,3 mmoles)  
20 d'une solution de n-butyllithium 2,5 M dans de l'hexane. On agite 1 h à 0°C, on refroidit à -78°C puis on ajoute 2 ml de N,N-diméthylformamide et on agite pendant 2 h à 0°C. On ajoute 20 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, on agite 30 min à température ambiante puis on ajoute 50 ml d'eau et 100  
25 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec de la saumure, on la sèche sur du sulfate de sodium puis on l'évapore à siccité. Le résidu cristallise dans un mélange acétate d'éthyle/hexane. On obtient 3 g d'un solide blanc. Rendement 53%.

30 Point de fusion : 62-64°C.

2.2.- N-[[4-Fluoro-2-(hydroxyméthyl)phényl)méthyl]-2,2-diméthylpropanamide.

35

A une solution de 0,5 g (2,1 mmoles) de N-[(4-fluoro-2-formylphényl)méthyl]-2,2-diméthylpropanamide dans 15 ml de méthanol, on ajoute à 0°C, 0,08 g (2,1 mmoles) de borohydrure de sodium. On agite pendant 4 h à température ambiante, puis on

élimine le solvant. On ajoute 20 ml d'une solution saturée d'hydrogènocarbonate de sodium et l'on extrait avec deux fois 30 ml de dichlorométhane. On lave les phases organiques réunies avec de la saumure, on les sèche sur du sulfate de sodium, puis  
5 on les évapore à siccité. Le produit cristallise dans un mélange acétate d'éthyle/hexane sous forme d'un solide blanc. On obtient 0,27 g. Rendement 54%.  
Point de fusion : 102-103°C.

10

2.3.- N-[[2-Chlorométhyl)-4-fluorophényl]méthyl]-2,2-diméthylpropanamide.

On chauffe à 60°C un mélange de 2,77 g (11,57 mmoles) de N-[[4-  
15 fluoro-2-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-2,2-diméthylpropanamide et de 20 ml d'acide chlorhydrique concentré durant 20 h; on élimine le solvant et l'on obtient 3 g d'un solide blanc.  
Rendement quantitatif.  
Point de fusion : 99-103°C.

20

2.4.- 2-(2,2-Diméthyl-1-oxopropyl)-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-isoindole.

25 A une solution de 2,9 g (11,25 mmoles) de N-[[2-chlorométhyl)-4-fluorophényl]méthyl]-2,2-diméthylpropanamide dans 70 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute à 0°C, 0,49 g (12,3 mmoles) d'une dispersion d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile. On agite à 0°C durant 1 h, puis on ajoute 2ml d'acide  
30 chlorhydrique 6 N. On élimine le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice à l'aide du mélange éluant acétate d'éthyle/hexane 1/9. On obtient 2,1 g d'un solide blanc. Rendement 85%.  
Point de fusion : 80-82°C.

35

2.5.- 5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-isoindole.

A une suspension de 6,6 g (54 mmoles) de tertibutylate de

potassium dans 140 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 0,3 ml (16,7 mmoles) d'eau, on agite pendant 5 min, puis on ajoute 1,8 g (8,13 mmoles) de 2-(2,2-diméthyl-1-oxopropyl)-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-isoindole. On agite à 70°C pendant 48 h, on filtre sur de la célite, on lave avec deux fois 50 ml de tétrahydrofuranne, puis on évapore les filtrats à sec. On ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique 6 N, on lave la solution obtenue avec deux fois 20 ml d'acétate d'éthyle, puis-on alcalinise la phase aqueuse avec de l'hydroxyde de sodium 6 N jusqu'à pH 14 et l'on extrait avec trois fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques réunies avec de la saumure, on les sèche sur du sulfate de sodium et on les évapore à sec. On obtient 0,69 g d'un produit huileux. Rendement 61%.

15

2.6.- 5-Fluoro- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoate de phénylméthyle.

Ce composé a été obtenu sous forme d'une huile, selon le procédé décrit dans l'étape 1.5 de l'exemple 1, à partir du 3-carboxy-2(S)-(phénylméthyl)-1-propanoate de phénylméthyle et du 5-fluoro-2,3-dihydro-1H-isoindole.

25 2.7.- Acide 5-fluoro- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

A une solution de 1,18 g (2,83 mmoles) de 5-fluoro- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoate de phénylméthyle dans 5 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 150 mg de charbon palladié à 10% et on hydrogène à la pression de 20 psi (137 921 Pa) pendant 2,5 h. Après filtration sur de la célite puis évaporation du solvant, on cristallise le produit dans l'éther diéthylique. On obtient 0,6 g d'un solide blanc. Rendement 65%.

Point de fusion: 136-138°C.

Exemple 3. Acide 5-méthyl- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-

dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

## 3.1.- 5-Méthyl-1H-isoindole-1,3-(2H)-dione.

5 On chauffe un mélange de 8,1 g (50 mmoles) de 5-méthylisobenzofuranne-1,3-dione et de 6 g (100 mmoles) d'urée à 170°C pendant 45 min. On verse le mélange fondu sur de l'eau, on filtre le précipité formé, on le dissout dans 250 ml de dichlorométhane puis on lave successivement avec une solution  
10 saturée d'hydrogènocarbonate de sodium, avec de l'eau et avec de la saumure. Finalement on sèche sur du sulfate de sodium et on évapore à siccité. On obtient 5,7 g d'un solide légèrement jaune. Rendement 71%.

Point de fusion : 196-197°C.

15

## 3.2.- 5-Méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindole.

A une suspension de 2 g (12,4 mmoles) de 5-méthyl-1H-isoindole-1,3-(2H)-dione dans 50 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 1,87g  
20 (49,6 mmoles) de borohydrure de sodium. On refroidit le mélange à 0°C et on ajoute une solution de 6,25 ml (49,6 mmoles) de trifluorure de bore étherate dans 15 ml de tétrahydrofuranne. On chauffe à reflux pendant 5 h, on refroidit, on ajoute 25 ml de méthanol, on agite pendant 1 h à température ambiante, puis  
25 on ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique 6 N et l'on chauffe au reflux pendant 1 h. On filtre le mélange, on concentre le filtrat, on le lave avec deux fois 40 ml d'éther diéthylique et on l'évapore à siccité. On ajoute 20 ml d'une solution de soude 5 N et on extrait avec deux fois 100 ml de dichlorométhane. On  
30 lave les phases organiques avec de la saumure, on les sèche sur du sulfate de sodium puis on les évapore à siccité. On obtient 0,65 g d'un produit huileux.

3.3.- 5-Méthyl-γ-oxo-α(S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-  
35 isoindole-2-butanoate de phénylméthyle.

Ce composé a été obtenu sous forme d'une huile, selon le procédé décrit à l'étape 1.5 de l'exemple 1, à partir du 3-carboxy-2(S)-(phénylméthyl)-1-propanoate de phénylméthyle et du

5-méthyl-2,3-dihydro-1H-isoindole.

3.4.- Acide 5-méthyl- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-  
5 isoindole-2-butanoïque.

Ce composé a été obtenu sous forme d'une huile, selon le  
procédé décrit dans l'étape 2.7 de l'exemple 2, à partir du 5-  
méthyl- $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-  
10 butanoate de phénylméthyle.

Le sel de sodium de ce composé présente un point de fusion  
supérieur à 250°C.

En reproduisant cet exemple en utilisant comme produit de  
15 départ de la 1H-isoindole-1,3(2H)-dione, on a pu préparer  
l'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-  
butanoïque, l'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (R)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-  
isoindole-2-butanoïque et l'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ (R,S)-(phénylméthyl)-  
2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

20

Exemple 4. Acide  $\alpha$ (R,S)-[[ (2,3-dihydro-1H-isoindol-2-  
yl)carbonyl]amino]benzenepropanoïque.

4.1.-  $\alpha$ (R,S)-[[ (2,3-Dihydro-1H-isoindol-2-  
25 yl)carbonyl]amino]benzenepropanoate de phénylméthyle.

A une solution de 0,71 g (4,39 mmoles) de carbonyldiimidazole  
dans 10 ml de tétrahydrofuranne on ajoute une solution de 1,09  
g (4,26 mmoles) d' $\alpha$ -amino-benzenepropanoate de phénylméthyle  
30 dans 10 ml de tétrahydrofuranne. Après 30 min., on ajoute une  
solution de 0,45 g (3,76 mmoles) de 2,3-dihydro-isoindole dans  
5 ml de tétrahydrofuranne et on agite pendant 16 h à 60°C. On  
élimine le solvant, on dissous le résidu dans 100 ml de  
dichlorométhane, on lave avec de l'acide chlorhydrique 2 N, on  
35 sèche sur du sulfate de sodium puis on évapore à siccité. Le  
résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de  
silice à l'aide du mélange éluant acétate d'éthyle/hexane :  
1/4. On obtient 1,25 g d'un composé huileux. Rendement: 83%.

4.2.- Acide  $\alpha(R,S)$ -[[ (2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)carbonyl]amino]benzenepropanoïque.

5 Ce composé a été obtenu sous forme d'un solide blanc, selon le procédé décrit dans l'étape 2.7 de l'exemple 2, à partir du  $\alpha(R,S)$ -[[ (2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)carbonyl]amino]benzenepropanoate de phénylméthyle.  
Point de fusion : 185-187°C.

10

Exemple 5. Acide trans-3-[(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique.

15 5.1.- trans-1,2,3,4-Tétrahydronaphtalène-2,3-dicarboxylate d'éthyle et de phénylméthyle.

A une suspension de 1,84 g (45 mmoles) de chlorure de chrome dans un mélange de 20 ml de tétrahydrofuranne et de 20 ml de hexaméthylphosphoramide, on ajoute pendant 1 h, une solution de  
20 1,32 g (5 mmoles) de 1,2-bis(bromométhyl)benzène et de 3,42 g (15 mmoles) de E-but-2-énedioate d'éthyle et de phénylméthyle dans 20 ml de tétrahydrofuranne. On agite pendant 48 h puis on verse le mélange dans 100 ml d'acide chlorhydrique 1 N et l'on extrait avec quatre fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave les  
25 phases organiques réunies successivement avec 100 ml d'eau, 100 ml d'une solution 5 N de chlorure de lithium, 100 ml d'eau et finalement avec de la saumure. On sèche sur du sulfate de sodium, on évapore à sec et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice à l'aide du mélange éluant acétate  
30 d'éthyle/hexane: 5/95. On obtient 0,91 g d'un produit huileux. Rendement 47%.

5.2.- trans-1,2,3,4-Tétrahydronaphtalène-2,3-dicarboxylate de 2-éthyle.  
35

On hydrogène une solution de 0,9 g (2,7 mmoles) de trans-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-dicarboxylate d'éthyle et de phénylméthyle, en présence de 0,4 g de charbon palladié à 10%, à une pression de 20 psi (137 921 Pa) pendant 5 h. On filtre le



mélange sur de la célite et on évapore à sec. On obtient 0,65 g d'un solide blanc. Rendement 97%.

Point de fusion : 100-103°C.

5

5.3.- trans-3-[(2,3-Dihydro-1H-isoindol-2-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylate d'éthyle.

10 A une solution de 0,65 g (2,6 mmoles) de trans-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-dicarboxylate de 2-éthyle dans 10 ml de dichlorométane on ajoute à 0°C 0,38 ml (5,2 mmoles) de chlorure de thionyle. On agite à température ambiante pendant 2 h et on évapore à siccité. On dissous le résidu dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute la solution obtenue dans une  
15 solution de 0,31 g (2,6 mmoles) de 2,3-dihydro-1H-isoindole dans 10 ml de dichlorométhane et de 0,72 ml (5,2 mmoles) de triéthylamine, refroidie à 0°C. On agite le mélange pendant 4 h à température ambiante, on ajoute 10 ml d'eau, on décante la  
20 sulfate de sodium puis on évapore à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide du mélange éluant acétate d'éthyle/hexane 1/4. On obtient 0,55 g d'un solide blanc. Rendement 61%.

Point de fusion : 119-121°C.

25

5.4.- Acide trans-3-[(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique.

30 Ce composé est obtenu sous forme d'un solide blanc, selon le procédé décrit dans l'étape 1.6 de l'exemple 1, à partir du trans-3-[(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylate d'éthyle.

Point de fusion : 224-226°C (ce composé est répertorié dans le Tableau ci-après, sous le N°23).

35

Exemple 6 :  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole-5-butanoate de phénylméthyle

6.1. 2-(Phénylméthyl)-1,4-butanedioate de phénylméthyle et de 1,1-

## diméthyléthyle

- A une solution de 1,66 ml (12 mmoles) de diisopropylamine dans 15 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute à - 5°C, 5 ml (12 mmoles) d'une solution 2,5 M de butyllithium dans l'hexane. Après 30 min. à cette température, on refroidit à - 70°C puis on ajoute une solution de 2,40 g (10 mmoles) de 3-phénylpropionate de phénylméthyle dans 15 ml de tétrahydrofurane. Après 30 min., on ajoute 2,26 ml (14 mmoles) de bromoacétate de 1,1-diméthyléthyle puis on agite le mélange à 0°C pendant 2 h et on le verse dans 100 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On décante la phase organique, on la lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium puis on l'évapore à sec. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice à l'aide du mélange éluant acétate d'éthyle/hexane 1/10. On obtient 2 g d'un produit huileux.

## 6.2. 3-Carboxy-2-(phénylméthyl)-1-propanoate de phénylméthyle

- A une solution de 2 g (5,6 mmoles) de 2-(phénylméthyl)-1,4-butanedioate de phénylméthyle et de 1,1-diméthyléthyle dans 16 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0°C, 8 ml d'acide trifluoroacétique. Après 7 h à température ambiante, on évapore à sec puis on cristallise dans du cyclohexane.
- On obtient 1,05 g d'un produit blanc.
- Point de fusion : 86-87°C.

6.3.  $\gamma$ -Oxo- $\alpha$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole-5-butanoate de phénylméthyle

- A une solution de 1,01 g (3,4 mmoles) de 3-carboxy-2-(phénylméthyl)-1-propanoate de phénylméthyle dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0°C, 0,49 ml (6,8 mmoles) de chlorure de thionyle puis deux gouttes de N,N-diméthylformamide. Après 2 h à température ambiante, on évapore à sec et on dissout le résidu dans 25 ml de dichlorométhane. On refroidit la solution à 0°C puis on ajoute une solution de 0,81 g (3,4 mmoles) de trifluoroacétate de 5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole et de 1,42 ml (10,2 mmoles) de triéthylamine dans 25 ml de dichlorométhane.

Après 16 h à température ambiante, on ajoute 25 ml d'eau, on décante la phase organique, on la lave avec une solution saturée de chlorure de sodium puis on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le résidu est chromatographié sur gel de silice à l'aide du mélange éluant acétate d'éthyle/hexane 3/7. On obtient 0,52 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 122-124°C.

Exemple 7 : acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque

A une solution de 1,22 g (3 mmoles) de  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole-5-butanoate de phénylméthyle dans 15 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 15 ml d'éthanol puis, à 0°C, une solution de 0,36 g (9 mmoles) d'hydroxyde de sodium. Après 1 h à température ambiante, on concentre le milieu jusqu'à environ 15 ml, on ajoute 15 ml d'eau puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N jusqu'à pH 2 et on extrait avec 3 fois 25 ml d'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, on les lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le résidu est trituré avec de l'éther diéthylique pour fournir 0,71 g d'un solide blanc. Point de fusion : 161-163°C.

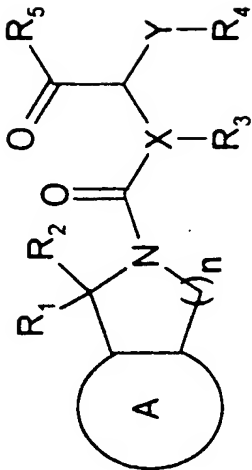
Exemple 8 : 5-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,4-dioxo-3-(phénylméthyl)butyl]-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole

A une solution de 1 g (3,17 mmoles) d'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque dans 15 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute 0,55 g (3,39 mmoles) de carbonyldiimidazole. On agite à température ambiante pendant 1 h puis on ajoute 0,42 ml (3,8 mmoles) de 4-méthylpipérazine et on agite à température ambiante pendant 20 h. Le mélange est évaporé à sec, le résidu est dissous dans 50 ml de dichlorométhane, puis la solution obtenue est lavée successivement avec 2 fois 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Après

cristallisation dans l'éthanol, on obtient 1 g d'un solide blanc.  
Point de fusion : 156-158°C.













5 Les composés de l'invention sont rassemblés dans le tableau  
suivant avec leurs caractéristiques physiques. Ils ont pu être  
préparés selon les procédés décrits ci-dessus.

Tableau















N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
1		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	219-229	(S)
2		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	208-210	(R,S)













N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
3		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	181-183	(R,S)
4		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	176-177 (d)	(R,S)
5		H	H	H		O(Ca) <sub>1/2</sub>	2	CH	CH <sub>2</sub>	173-178 (d)	(S)
6		H	H	H		OH	1	CH	S	182-184 (d)	(R,S)
7		H	H	H		ONa	1	CH	CH <sub>2</sub>	246-248	(S)
8		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	149-151 (d)	(S)


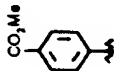










Nº	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
9		H	H	H		OH	2	CH	CH <sub>2</sub>	128-130	(R,S)
10		H	H	H		ONa	2	CH	CH <sub>2</sub>	>250	(S)
11		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	164-166	(R,S)
12		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	133-135	(S)
13		H	H	H		ONa	1	CH	CH <sub>2</sub>	>250	(S)
14		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	131-133	(R)















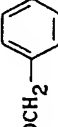
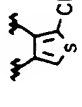

N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
15			H	H		OH	2	CH	CH <sub>2</sub>	97-101	(RS, SS)
16			H	H		OH	2	CH	CH <sub>2</sub>	66-75	(RS, SS)
17			H	H		OH	2	CH	CH <sub>2</sub>	157-159	(RS, SS)
18		H	H	H		OH	2	CH	CH <sub>2</sub>	120-122	(R, S)
19		Me	H	H		OH	2	CH	CH <sub>2</sub>	138-139	(RS, SS)

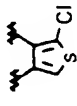

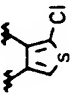


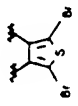

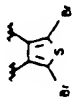

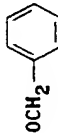
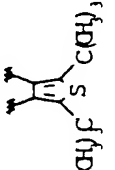



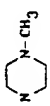







N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
20		O	-	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	185-187	(R, S)
21		H	H	H		OH	1	N	CH <sub>2</sub>	185-187 (d)	(R, S)
22		H	H	Me		OH	1	N	CH <sub>2</sub>	124-125	(R, S)
23		H	H	-CH <sub>2</sub> -		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	224-226 (d)	TRANS (R, S)
24		H	H	-CH <sub>2</sub> -		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	207-209 (d)	CIS (R, S)
25		H	H	H		ONa	1	CH	CH <sub>2</sub>	>250	(S)

N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
26		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	180-181 (d)	(S)
27		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	141-142 (d)	(S)
28		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	136-138	(S)
29		H	H	H		ONa	1	CH	CH <sub>2</sub>	>250	(S)
30		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	196 (d)	(S)
31		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	126-128 (d)	(S)


N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
32		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	184-186 (d)	(R, S)
33		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	139-141	(R, S)
34		H	H	H		ONa	1	CH	CH <sub>2</sub>	>250	(S)
35		H	H	H		OH	1	CH	O	162-164	(R, S)
36		H	H	H		OH	1	O	CH <sub>2</sub>	124-126 (d)	(R, S)
37		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	161-163	(R, S)

N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
38		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	117-119	(S)
39		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	116-118	(R)
40		H	H	H		ONa	1	CH	CH <sub>2</sub>	>250 (d)	(S)
41		H	H	H			1	CH	CH <sub>2</sub>	122-124	(R, S)
42		H	H	H			1	CH	CH <sub>2</sub>	138-140	(S)
43		H	H	H			1	CH	CH <sub>2</sub>	140-142	(R)
44		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	148-150	(R, S)

N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
45		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	100-102	(S)
46		H	H	H			1	CH	CH <sub>2</sub>	88-90	(S)
47		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	212-214	(R,S)
48		H	H	H			1	CH	CH <sub>2</sub>	110-112	(R,S)
49		H	H	H		OH	1	CH	CH <sub>2</sub>	135-137	(R,S)
50		H	H	H			1	CH	CH <sub>2</sub>	156-158	(R,S)

N°	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	X	Y	F(°C)	Config.
51		H	H	H			1	CH	CH <sub>2</sub>	158-160	(R, S)
52		H	H	H		NHOH	1	CH	CH <sub>2</sub>	176-177	(R, S)

Dans ce Tableau: \* d = décomposition

\* le symbole "" représente la position d'une liaison carbone/carbone.

Les composés de l'invention ont été testés dans différents essais biologiques.

Ils ont en particulier été soumis à un test d'activité

5 hypoglycémiant chez le rat.

Cet essai est effectué sur des rats maintenus à jeun pendant 20 h. Les produits à tester sont administrés par voie orale. Des prélèvements de sang sont effectués à la queue 0,5, 1, 2, 3, 5 et 7 h après administration du produit, selon la méthode  
10 décrite par H. OHNOTA dans The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 269, n° 2, 489-495 (1994).

Les composés de l'invention réduisent de 30 à 40 % la glycémie basale à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg.

15

Les résultats montrent que les composés de l'invention présentent "in vivo" des propriétés hypoglycémiantes. Ils peuvent donc être utilisés comme médicament dans le traitement de l'hyperglycémie, du diabète et de l'obésité.

20

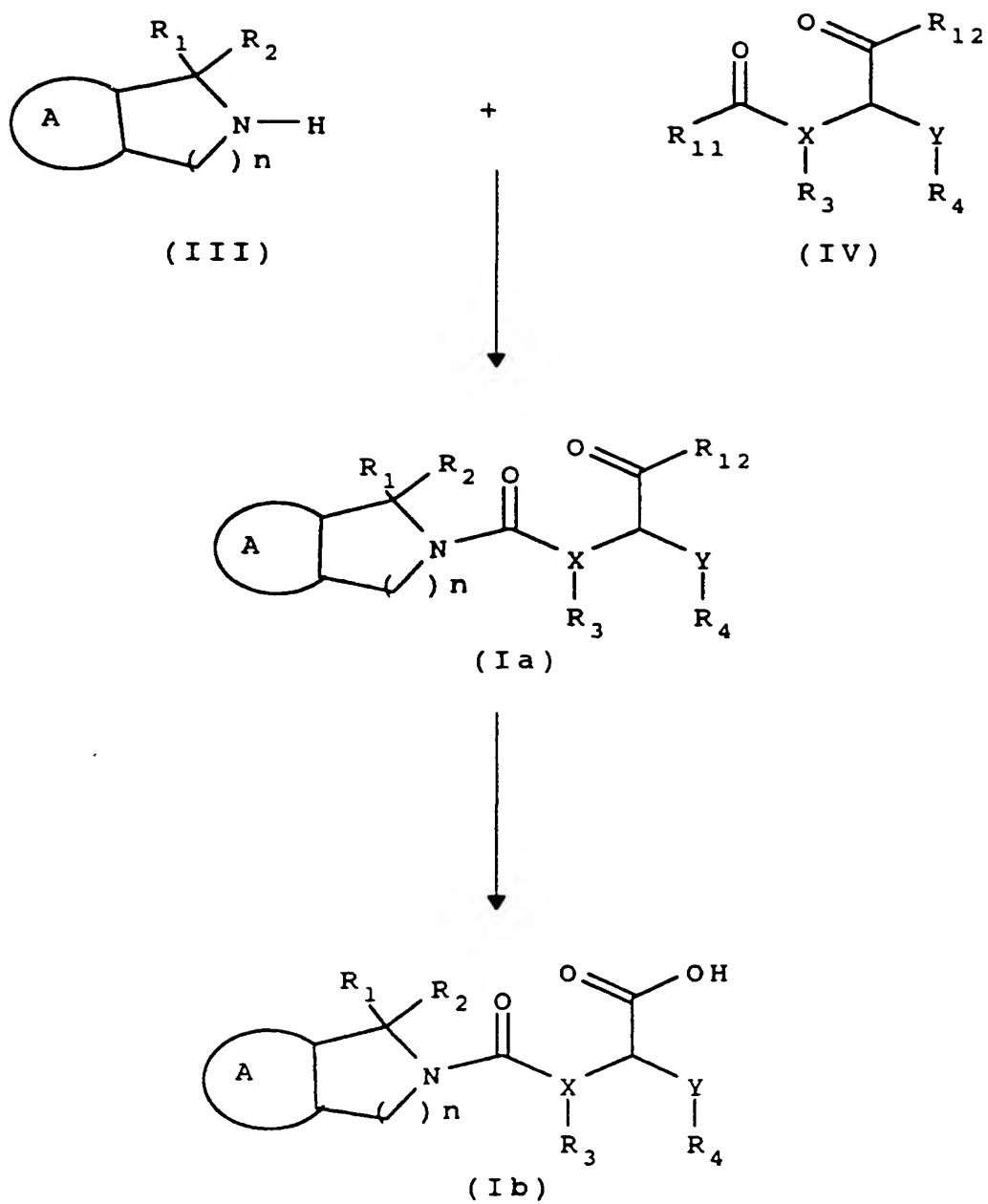
Les composés de l'invention peuvent être présentés, en association avec tout excipient approprié, sous toute forme ou composition pharmaceutique convenant à une administration par voie orale ou parentérale, par exemple, sous forme de comprimés,  
25 de gélules, de dragées, ou de solutions buvables ou injectables.

Les composés de l'invention peuvent être administrés à des doses quotidiennes comprises entre environ 5 et 100 mg chez

30 l'adulte par voie orale, ou entre environ 1 et 100 mg par voie parentérale.

## Annexe 1

Schéma 1





## Annexe 2

Schéma 2

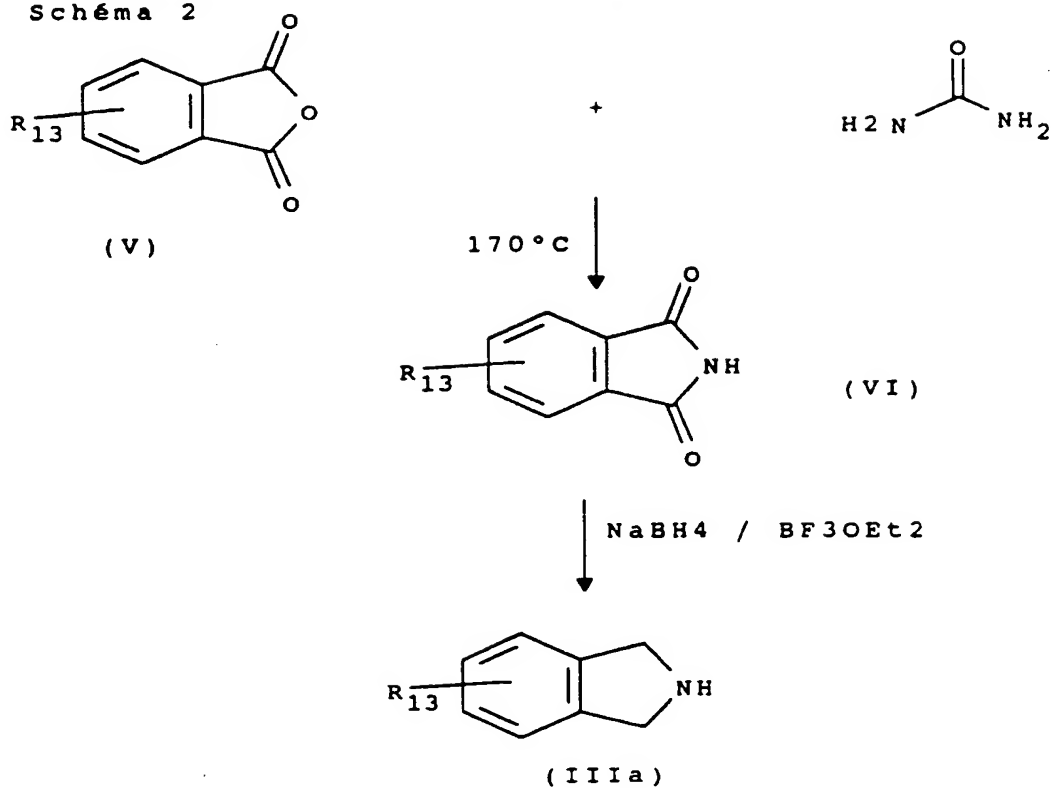
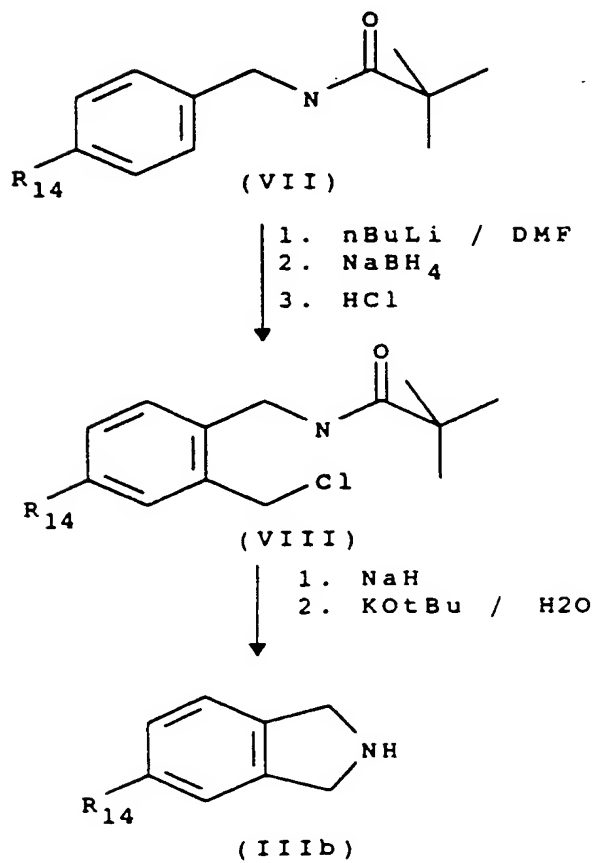


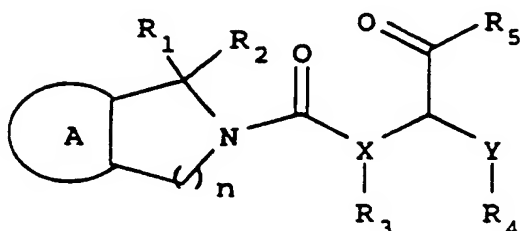
Schéma 3



## REVENDICATIONS

## 5 1. Dérivés d'azacycloalcanes de formule générale (I)

10



(I)

dans laquelle:

15

\* R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, par un ou deux atomes d'halogène, un groupe COOR<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> étant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble, forment un groupe oxo,

25

\* R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R<sub>3</sub> forme un groupe méthylène,

30 \* R<sub>4</sub> représente un groupe aromatique choisi parmi un groupe phényle, naphthyle ou pyridinyle, éventuellement substitué par un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, par un ou deux atomes d'halogène, par un groupe nitro, ou par un groupe COOR<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> étant tel que défini ci-dessus,

35

ou, quand R<sub>3</sub> forme un groupe méthylène, alors R<sub>4</sub> représente un groupe phénylène dont un atome de carbone est lié à Y et un autre atome de carbone, adjacent au précédent, est lié audit groupe méthylène,

\*  $R_5$  est soit un groupe  $OR_7$ , où  $R_7$  est un atome d'hydrogène ou un groupe benzyle, soit un groupe  $N_4$ -méthyl-pipérazinyle, soit encore un groupe  $NHR_8$  où  $R_8$  est un groupe hydroxyle, pyridinylméthyle ou phénylméthyle,

5

\*  $n$  est égal à 1 ou 2,

\*  $A$  est un cycle aromatique, éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène, un ou deux groupes alkyle, linéaire ou  
10 ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, par un groupe nitro, par un groupe  $COOR_6$ ,  $R_6$  étant tel que défini ci-dessus, par un ou deux groupes alkoxy, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe méthylènedioxy,

15 \*  $X$  est  $CH$ ,  $O$  ou  $N$ , et

\*  $Y$  est  $CH_2$ ,  $O$  ou  $S$ ,

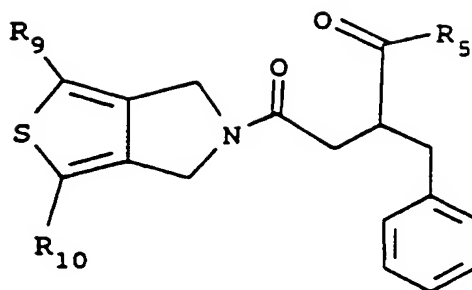
sous forme d'énantiomères purs ou des mélanges d'énantiomères,  
20 y compris de mélanges racémiques, et leurs sels d'addition à des acides et à des bases pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $A$   
est un cycle aromatique, substitué ou non, choisi dans le groupe  
25 constitué par le thiophène, le benzène, le furanne et le naphthalène.

3. Dérivés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés  
en ce que  $n$  est égal à 1 et  $R_5$  est un groupe hydroxyle .

30

4. Dérivés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée  
en ce qu'ils consistent en les dérivés de formule II



II

5  
10 dans laquelle R<sub>5</sub> est tel que défini dans la revendication 1 et R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

15 5. Dérivés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme d'un sel de sodium ou de calcium, de sorte que R<sub>7</sub> représente un atome de sodium ou de calcium.

20 6. L'acide γ-oxo-α(S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

7. L'acide γ-oxo-α(R)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

25 8. L'acide γ-oxo-α(R,S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

9. L'acide 5-fluoro-γ-oxo-α(S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

30

10. L'acide 4-fluoro-γ-oxo-α(S)-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-butanoïque.

11. L'acide γ-oxo-α(S)-(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque.

35

12. L'acide γ-oxo-α(R,S)-(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-furo[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque.

13. L'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha(S)$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno  
[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque .

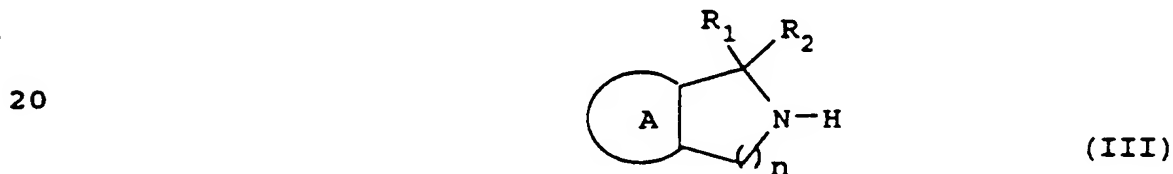
14. L'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha(R)$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno  
5 [3,4-c]pyrrole-5-butanoïque.

15. L'acide  $\gamma$ -oxo- $\alpha(R,S)$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-  
thiéno[3,4-c]pyrrole-5-butanoïque.

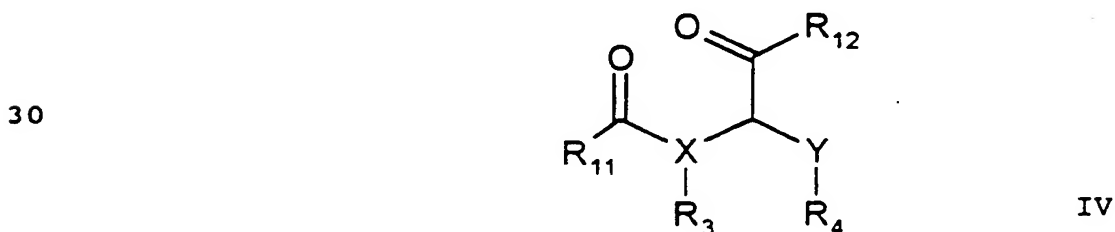
10 16. Le  $\gamma$ -oxo- $\alpha(S)$ -(phénylméthyl)-5,6-dihydro-4H-thiéno[3,4-  
c]pyrrole-5-butanoate de phénylméthyle.

17. Procédé de préparation des composés selon l'une des  
revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il comprend les  
15 étapes suivantes:

i) on fait réagir un composé de formule (III)

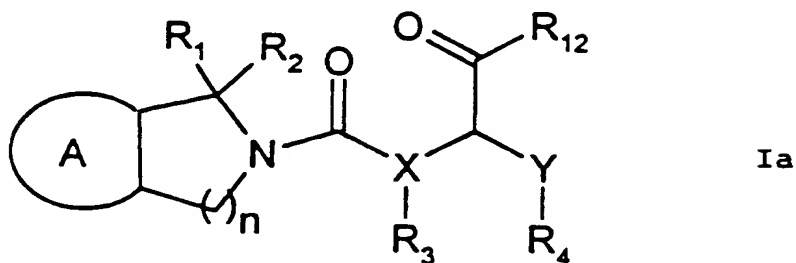


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , A et n sont tels que définis dans la  
25 revendication 1,  
avec un composé de formule (IV)



35 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ , X et Y sont tels que définis dans la  
revendication 1,  $R_{11}$  représente un atome d'halogène ou un  
groupe hydroxyle et  $R_{12}$  est un groupe alkoxy comprenant de 1 à  
4 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, ou un groupe  
phénylalkoxy, dont la partie alkoxy comprend de 1 à 4 atomes de

carbone, tel le groupe benzyloxy,  
de sorte à obtenir un composé de formule (Ia)



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{12}$ ,  $A$ ,  $n$ ,  $X$  et  $Y$  ont les significations mentionnées plus haut,

15 ii) le cas échéant, on hydrogèneolyse ou on hydrolyse le groupe  $R_{12}$  du composé de formule (Ia) pour préparer les composés de formule (I) où  $R_5$  représente un groupe hydroxyle,

iii) puis, le cas échéant, on prépare les composés de formule  
20 (I) où  $R_5$  est soit un groupe  $N_4$ -méthyl-pipérazinyle, soit un groupe  $NHR_8$  où  $R_8$  est un groupe hydroxyle, pyridinylméthyle ou phénylméthyle, en faisant réagir les composés de formule (I) où  $R_5$  est un groupe hydroxyle, avec une amine de formule  $HZ$  dans laquelle  $Z$  représente un groupe  $N_4$ -méthyl-pipérazinyle ou un  
25 groupe  $NHR_8$  tel que défini précédemment, en présence de carbonyldiimidazole.

18. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un dérivé d'azacycloalcane selon l'une des revendications 1 à 16.

19. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé d'azacycloalcane selon l'une des revendications 1 à 16, en association avec tout excipient approprié.

20. Utilisation d'un dérivé d'azacycloalcane selon l'une des revendications 1 à 16, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète, de l'hyperglycémie ou de l'obésité.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

96/00555

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D495/04 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 599 697 (SYNTHELABO) 1 June 1994 cited in the application see the whole document ---	1,9
A	EP,A,0 421 861 (SANOFI) 10 April 1991 see the whole document ---	1,9
A	EP,A,0 180 500 (LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE) 7 May 1986 see the whole document ---	1,9
A,P	EP,A,0 682 028 (SYNTHELABO) 15 November 1995 see the whole document -----	1,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 1996

Date of mailing of the international search report

23.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

/FR 96/00555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-599697	01-06-94	FR-A- 2698364	27-05-94
		FR-A- 2706899	30-12-94
		AU-B- 662846	14-09-95
		AU-B- 5183193	09-06-94
		CA-A- 2109774	25-05-94
		CN-A- 1091743	07-09-94
		CZ-A- 9302521	15-06-94
		FI-A- 935196	25-05-94
		HU-A- 70504	30-10-95
		JP-A- 6211869	02-08-94
		NO-A- 934227	25-05-94
		NZ-A- 250258	26-07-95
		PL-A- 301143	30-05-94
		SK-A- 130893	09-11-94
		US-A- 5380742	10-01-95
		ZA-A- 9308746	30-06-94
-----			
EP-A-421861	10-04-91	FR-A- 2652579	05-04-91
		CA-A- 2026386	03-04-91
		JP-A- 3130289	04-06-91
		US-A- 5190938	02-03-93
-----			
EP-A-180500	07-05-86	FR-A- 2571723	18-04-86
		AU-B- 593776	22-02-90
		AU-B- 4852885	17-04-86
		CA-A- 1250847	07-03-89
		JP-A- 61097286	15-05-86
		OA-A- 8119	31-03-87
SU-A- 1329621	07-08-87	-----	
EP-A-682028	15-11-95	FR-A- 2719844	17-11-95
		AU-B- 1793395	16-11-95
		CA-A- 2148880	11-11-95
		CN-A- 1117970	06-03-96
		CZ-A- 9501196	15-11-95
		FI-A- 952250	11-11-95
		HU-A- 72667	28-05-96
		JP-A- 8053457	27-02-96
		NO-A- 951812	13-11-95
		NZ-A- 272090	26-03-96



PC 96/00555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-682028		PL-A- 308516 SK-A- 59795	13-11-95 06-12-95
-----			

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derr : Internationale No  
T/FR 96/00555A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D495/04 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suiv des symboles de classement)  
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 599 697 (SYNTHELABO) 1 Juin 1994 cité dans la demande voir le document en entier ---	1,9
A	EP,A,0 421 861 (SANOFI) 10 Avril 1991 voir le document en entier ---	1,9
A	EP,A,0 180 500 (LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE) 7 Mai 1986 voir le document en entier ---	1,9
A,P	EP,A,0 682 028 (SYNTHELABO) 15 Novembre 1995 voir le document en entier -----	1,9

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 Août 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23.08.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale:

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kyriakakou, G

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

FC 96/00555

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-599697	01-06-94	FR-A- 2698364	27-05-94
		FR-A- 2706899	30-12-94
		AU-B- 662846	14-09-95
		AU-B- 5183193	09-06-94
		CA-A- 2109774	25-05-94
		CN-A- 1091743	07-09-94
		CZ-A- 9302521	15-06-94
		FI-A- 935196	25-05-94
		HU-A- 70504	30-10-95
		JP-A- 6211869	02-08-94
		NO-A- 934227	25-05-94
		NZ-A- 250258	26-07-95
		PL-A- 301143	30-05-94
		SK-A- 130893	09-11-94
		US-A- 5380742	10-01-95
		ZA-A- 9308746	30-06-94
EP-A-421861	10-04-91	FR-A- 2652579	05-04-91
		CA-A- 2026386	03-04-91
		JP-A- 3130289	04-06-91
		US-A- 5190938	02-03-93
EP-A-180500	07-05-86	FR-A- 2571723	18-04-86
		AU-B- 593776	22-02-90
		AU-B- 4852885	17-04-86
		CA-A- 1250847	07-03-89
		JP-A- 61097286	15-05-86
		OA-A- 8119	31-03-87
		SU-A- 1329621	07-08-87
EP-A-682028	15-11-95	FR-A- 2719844	17-11-95
		AU-B- 1793395	16-11-95
		CA-A- 2148880	11-11-95
		CN-A- 1117970	06-03-96
		CZ-A- 9501196	15-11-95
		FI-A- 952250	11-11-95
		HU-A- 72667	28-05-96
		JP-A- 8053457	27-02-96
		NO-A- 951812	13-11-95
		NZ-A- 272090	26-03-96

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derr : Internationale No

5/FR 96/00555

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-682028		PL-A- 308516	13-11-95
		SK-A- 59795	06-12-95
-----			